

Plasma nicht allein die Folge der Ausscheidung, sondern besonders auch der Verteilung im Organismus ist. Dabei gelangt normalerweise ein beträchtlicher Anteil des Aldosterons in die Leber. Fehlt die Leber, so ist der Plasmaschwund erheblich verlangsamt (Abb. 1).

2. bzw. 4 Std. nach Injektion von 1,2-³H-d-Aldosteron liegt das *freie*, d. h. nicht metabolisierte Aldosteron (pH 6-Fraktion) im Plasma hepatektomierter Hunde im Mittel in höherer Konzentration vor als bei nicht hepatektomierten Tieren (Tab. 1, Abb. 2).

Die pH 5-Fraktion, in der das *Tetrahydroaldosteronglukuronid* enthalten ist, ist dagegen bei den hepatektomierten Tieren im Mittel in etwas geringerer Konzentration im Plasma nachweisbar (Tab. 1, Abb. 2). Dies bestätigt unsere bei den Urinuntersuchungen gemachten Beobachtungen, wonach Aldosteron auch extrahepatisch bis zu einem gewissen Grade in diesen Metaboliten umgewandelt werden kann (1).

Das *3-Oxo-Konjugat* (pH 1-Fraktion) ist dagegen im Plasma hepatektomierter und nicht hepatektomierter Hunde nur in Spuren vorhanden. Wegen dieser geringen Konzentration lassen Plasmauntersuchungen daher kei-

nen eindeutigen Schluß hinsichtlich einer möglichen extrahepatischen Umwandlung von Aldosteron in diesen Metaboliten zu. Unsere im Urin hepatektomierter Hunde durchgeführten Untersuchungen zeigen allerdings deutlich, daß die Metabolisierung des Aldosterons zum 3-Oxo-Konjugat weitgehend extrahepatisch erfolgen kann (1). Die erheblichen Unterschiede in der Konzentration dieses Metaboliten in Plasma und Urin (1, 3) sprechen für eine sehr hohe renale Clearance. Beim Menschen konnten wir zeigen, daß die Clearance des 3-Oxo-Konjugates bedeutend höher liegt als der renale Plasmadurchfluß, was als strenger Hinweis auf eine *in der Niere stattfindende Metabolisierung von Aldosteron zum 3-Oxo-Konjugat* aufzufassen ist (3, 4). SANDOR und LANTHIER (5) konnten mittels Inkubation von Nierengewebschnitten mit ¹⁴C-d-Aldosteron zeigen, daß in der Niere eine Konjugation von Aldosteron in die Glukuronidfraktion einerseits und in die säurelabile Fraktion (3-Oxo-Konjugat) andererseits möglich ist. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um Auskunft über das Ausmaß dieser Metabolisierung in der Niere zu erhalten.

Literatur

1. MANN, M., W. SIEGENTHALER, K. KRAMPF und E. ZINGG, Klin. Wschr. 42, 319 (1964). — 2. ULICK, S., J. biol. Chemistry 236, 680 (1961). — 3. SIEGENTHALER, W., R. PETERSON und G. FRIMPTER, in: An International Symposium on Aldosterone, Blackwell Scientific Publications Ltd., Oxford, im Druck (1964). —

4. GFELLER, J., Die renale Clearance von freiem Aldosteron vor und nach Applikation eines Aldosteronantagonisten. Inaug. Diss. Zürich (1964). — 5. SANDOR, T. und A. LANTHIER, Acta endocr., K'hn. 39, 87 (1962).

Priv.-Doz. Dr. med. W. Siegenthaler
Zürich 6 (Schweiz), Rämistr. 100

pH-Abhängigkeit der Wirkung von Butazolidin und Tanderil

Von

H. HOLZER und B. ULRICH

Aus dem Biochemischen Institut der Universität Freiburg im Breisgau (Direktor: Prof. Dr. H. Holzer)

(Der Schriftleitung zugegangen am 6. April 1964)

„Tanderil“ (1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin) hemmt ebenso wie „Butazolidin“ (1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin) in schwach saurem Milieu die Glykolyse von Ascites-Zellen um ein Vielfaches stärker als im neutralen Milieu. Da entzündete Gewebe und ihre Umgebung schwach sauer sind, könnte die Spezifität der Entzündungshemmenden Wirkung von Butazolidin und Tanderil mit den pH-abhängigen Permeationseigenschaften zusammenhängen.

„Tanderil“ (1-phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidine) and „butazolidine“ (1,2-diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidine) inhibit glycolysis in ascites cells far more strongly in a weakly acidic medium than in a neutral medium. Since the inflamed tissues are weakly acidic, the specificity of the anti-inflammatory action of butazolidine and tanderil may be due to their pH-dependent permeation properties.

Wie wir in früheren Versuchen fanden (1), ist die Hemmung der Atmung und Glykose von Ehrlich-Ascites-Zellen durch „Butazolidin“ (1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin) vom pH abhängig. Bei pH = 6 findet man eine mehr als 10fach stärkere Glykolysehemmung als bei pH = 7,2. Da entzündete Gewebe

ein saureres pH aufweisen als Normalgewebe, ist es möglich, daß die stärkere Wirksamkeit des Butazolidin in saurerem Milieu an der Spezifität der Entzündungshemmung beteiligt ist. Sehr wahrscheinlich ist es zwar nicht eine Hemmung der Atmung oder der Glykolyse, die die Entzündungshemmung bewirkt, jedoch können

diese Hemmeffekte als Maß für die pH-Abhängigkeit der Wirkung von Butazolidin benützt werden. — Nicht nur Butazolidin selbst, sondern auch sein Metabolit „Tanderil“ (1-Phenyl-2-(p-hydroxyphenyl)-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin) haben Entzündungs-hemmende Wirkung. In der vorliegenden Arbeit wird die Frage geprüft, ob auch Tanderil die charakteristische pH-Abhängigkeit der Wirkung zeigt.

Tab. 1

Glykolysehemmung bei pH = 6,0 bzw. pH = 7,2

Pro Gefäß 370 μ l Ehrlich-Ascites-Zellen (Gewinnung vgl. (2) und (3)) in Krebs-Ringer-Bicarbonat-Lösung mit 0,8% Glucose. Gesamtvolumen 3,0 ml. Für pH = 6,0 Gasphase: 100% CO₂, für pH = 7,2 Gasphase: 95% N₂ + 5% CO₂ (vgl. (1)). In der Tabelle sind μ l CO₂ pro Gefäß pro Stunde angegeben. In Klammern: Prozent der Kontrolle ohne Zusatz

Zusatz	—	Tanderil	Butazolidin		
Konzentration (mg% = mg/100 ml)	—	13,3	3,3	3,3	0,8
pH = 6,0	112 (100%)	39 (35%)	85 (76%)	25 (22%)	48 (43%)
pH = 7,2	448 (100%)	535 (119%)	516 (115%)	518 (116%)	420 (94%)

Wie man aus Tabelle 1 sieht, finden wir bei pH = 6,0 mit 3,3 bzw. 13,3 mg% Tanderil Hemmung der anaeroben Glykolyse von Ascites-Zellen auf 76 bzw. 35% der Kontrollen, während bei pH = 7,2 keine Hemmung zu beobachten ist. Ob die geringe bei pH 7,2 regelmäßige von uns beobachtete Aktivierung signifikant ist, haben wir nicht weiter geprüft. Im Vergleich zu unseren früheren Versuchen mit Butazolidin (1) beobachteten wir jetzt mit einer etwa 10mal geringeren Konzentration Glykolysehemmung. Da die verwendeten Tumorstämme verschieden waren, dürfte die Ursache hierfür in verschiedener Empfindlichkeit verschiedener Stämme bestehen.

Literatur

1. SEDLMAYR, G., A. KEMNITZ und H. HOLZER, Klin. Wochr. 34, 1114 (1956). — 2. HOLZER, H., J. HAAN und D. PETTE, Biochem. Z. 327, 195 (1955). — 3. HOLZER, H., G. SEDLMAYR und A. KEM-

Tab. 2

DPN-Gehalt von Ascites-Zellen nach Glykolysehemmung durch Tanderil und Butazolidin

Pro Gefäß 252 μ l Zellen. pH = 6,0; sonst wie bei Tab. 1. NSA = Nicotinsäureamid (Endkonzentration 0,02 M). Tanderil und Butazolidin je 13 mg pro 100 ml. Zahlenangaben: μ l CO₂ pro Gefäß pro Stunde (in Klammern: % der Ansätze ohne Tanderil bzw. Butazolidin); μ Mol DPN pro Gefäß nach Abstoppen mit HClO₄ (Endkonzentration 5%), Zentrifugieren, Neutralisieren des Überstandes mit KHCO₃, 20 Min. stehen lassen bei 0°, Zentrifugieren und Analyse des Überstandes im optischen Test nach (4)

	Kontrollen		Tanderil		Butazolidin	
	—	NSA	—	NSA	—	NSA
μ l CO ₂	113	126	46 (41%)	34 (27%)	6 (5%)	3 (2%)
μ M DPN	0,014	0,022	0,015	0,025	0,012	0,024

Zur Frage des Mechanismus der Glykolysehemmung haben wir geprüft, ob die DPN-Konzentration verändert wird. Tabelle 2 zeigt, daß dies auch bei fast vollständiger Glykolysehemmung nicht der Fall ist. Da die den DPN-Gehalt erhöhende Wirkung von Nicotinsäureamid durch Butazolidin und Tanderil nicht beeinflusst wird, kann eine Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Wechselwirkung mit DPN oder Eingriff in den DPN-Stoffwechsel ausgeschlossen werden. — Unsere Versuche geben keine Auskunft über den Entzündungs-hemmenden Mechanismus der Wirkung von Tanderil bzw. Butazolidin. Sie ermöglichen jedoch eine Erklärung für den spezifischen Effekt dieser Substanzen auf entzündete Gewebe. Wahrscheinlich ist es das bei saurem Milieu beschleunigte Eindringen in Zellen, das bei gleichmäßiger Verteilung im Organismus zu der selektiven Wirkung in den entzündeten Geweben mit ihrer saureren Umgebung beiträgt. Da auch Tumoren saurer als Normalgewebe sind, kann man eine spezifische Einwirkung auch auf diese Gewebe erwarten. Untersuchungen hierüber sind uns nicht bekannt.

NITZ, Biochem. Z. 328, 163 (1956). — 4. HOLZER, H., S. GOLDSCHMIDT, W. LAMPRECHT und E. HELMREICH, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 297, 1 (1954).

Professor Dr. rer. nat. Helmut Holzer
Biochemisches Institut der Universität
78 Freiburg im Breisgau
Hermann-Herder-Straße 7

BUCHBESPRECHUNGEN

Handbuch der Protoplasmaforschung Bd. II/D1: Vitalfärbung und Vitalfluorochromierung tierischer Zellen. Von L. STOCKINGER. IV, 96 S., 15 Abb. (davon 1 farbige Tafel), Gr. -8°, DM 31,—. Springer-Verlag, Wien 1964.

Dieses Buch will keinen umfassenden Überblick über die physikochemischen Grundlagen der Vitalfärbung geben. Der Verfasser baut bewußt auf den klassischen Darstellungen von ZEIGER (1938) und RIES (1938) auf. Er hat die notwendige Aufgabe übernommen, das seither erarbeitete Material zusammenzufassen und zu deuten.

Zum besseren Verständnis sind aber die Grundlagen verständlich und sehr einprägsam — oft in Tabellenform — kurz erläutert. Dadurch wird dieses Buch zu einem praktischen Nachschlagewerk auch für Untersucher aus anderen, nicht rein morphologischen Fachgebieten. Darüber hinaus liegt der Wert dieses Buches in der Verarbeitung von Befunden, die in neuerer Zeit durch andere Methoden (Biochemie, Elektronenmikroskopie, Autoradiographie, Histochemie) erhoben wurden. Biochemisch konnten neue Zellfraktionen und funktionell wichtige Substanzen isoliert und ihre Bindung an Vitalfarbstoffe nachgewiesen werden. Die Elek-